Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Der komplette extrahepatische Verschlußikterus des Hundes:

Histologische Veränderungen der Leber und Nierenfunktionsstörungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zu Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ingrid Schreiber geb. Obrowski
aus Altlandsberg

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0038

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Der komplette extrahepatische Verschlußikterus des Hundes:

Histologische Veränderungen der Leber und Nierenfunktionsstörungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zu Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ingrid Schreiber geb. Obrowski
aus Altlandsberg

Marburg/Lahn 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
am: 1.8.1972

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. K. Hupe
Correferent: Prof. Dr. H. Hamelmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Der Begriff "hepatorenales Syndrom"	1
1.2 Problemstellung	2
2. VERSUCHSANORDNUNG UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	3
2.1 Versuchsanordnung	3
2.1.1 Tiermaterial	3
2.1.2 Anaesthesie	4
2.1.3 Operation und postoperative Therapie	4
2.2 Untersuchungsmethoden	5
2.2.1 Morphologische Befunde	5
2.2.2 Bakteriologische Untersuchungen	5
2.2.3 Weitere Untersuchungen	6
2.2.4 Druckmessungen im Ductus choledochus und in der Vena cava caudalis	6
3. ERGEBNISSE	6
3.1 Postoperativer Verlauf	7
3.2 Morphologie	8
3.2.1 Makroskopische Untersuchung	8
3.2.2 Mikroskopische Untersuchungen	13
3.3 Bakteriologische Untersuchungen	27
3.4 Druckmessungen in der Vena cava inferior und im Ductus choledochus	27
3.4.1 Druckmessungen in der Vena cava inferior	27
3.4.2 Druckmessungen im Ductus choledochus	29
4. DISKUSSION	30
4.1 Vorbemerkungen	30
4.2 Die Choledochusligatur als Eingriff	30
4.3 Aszites	31

Seite

4.4 Druckmessungen 32

4.4.1 Druckmessungen in der Vena cava inferior 32

4.4.2 Druckmessungen im Ductus choledochus 33

4.5 Histologische Befunde 33

4.5.1 Histologische Leberveränderungen 33

4.5.2 Histologische Befunde der Niere 37

4.6 Zusammenhang zwischen Nierenfunktionseinschränkung und histologischen Befunden 38

5. ZUSAMMENFASSUNG 41

6. LITERATURVERZEICHNIS 43

1. EINLEITUNG

1.1 Der Begriff "hepatorenales Syndrom".

Gemeinsames Auftreten von Nierenfunktionsstörungen und Lebererkrankungen wird seit über 100 Jahren beobachtet und kommt in der Bezeichnung "hepatorenales Syndrom" (MERKLEN, 1913; NONNENBRUCH, 1939) zum Ausdruck. Die Vielzahl der verwendeten Synonyma wie: Cholämische Nephrose (ROKITANSKY, 1842; LANCEREUX, 1899), Hepatonephritis (RICHARDIERE, 1890), liver death (HEYD, 1824), hepato-urologic-syndrome (FITZ-HUGH, 1929), liver-kidney-syndrome (HELLWIG und SCHUTZ, 1932), Hepatonephrose (RANDERATH, 1941), Angiocholite ict'ero-uremigene (CAROLI, 1945), hepatogene Nephrose (WUHRMANN und WUNDERLY, 1947), lower nephron-nephrosis (BEGTRUP und NIELSEN, 1950), urämische Cholangitis (FUNCK-BRENTANO u. Mitarb. 1963), hepatic glomerulo sklerosis (SAKAGUCHI u. Mitarb. 1965) und andere Begriffe läßt auf eine unklare pathogenetische Beziehung schließen (siehe MARTINI, 1965; SUMMERSKILL, 1966; SCHIMMELPFENNIG und THEUER 1968). Dies trifft in der Tat zu. MARTINI vertritt 1962 die Meinung, den Begriff des hepatorenalen Syndroms aufzugeben, um wichtige Faktoren in der Pathogenese des Nierenversagens, wie Schock, Sepsis, Wasser- und Elektrolystörungen und schließlich Operationstraumen nicht zu übersehen. Schon BENDA, RISSEL u. STEFFENELLI (1954) sowie LASSEN und THOMSEN (1958) sind der Auffassung, der Begriff "hepatorenales Syndrom" lasse wichtige kausal-pathogenetische Faktoren übersehen, seine Verwendung bringe mehr Nachteile als Vorteile.

1.2 Problemstellung :

Die gestörte Nierenfunktion ist besonders gut bekannt bei Patienten mit Leberzirrhose. Dort finden sich neben einer Erhöhung des Körperwassers und -Natriums eine verminderte Natriumausscheidung, eine verminderte Diurese, eine verminderte Nierendurchblutung und Einschränkung der glomerulären Filtration sowie eine Einschränkung in der Konzentrationsfähigkeit der Niere. Eine enge Beziehung zwischen einzelnen Leberfunktionsgrößen und der Nierenfunktionseinschränkung läßt sich jedoch nicht finden. GLIEDMANN u. Mitarb. (1964, 1966, 1970), KOPPEL u. Mitarb. (1969), SCHROEDER, NUMANN u. CHAMBERLEIN (1970) schuldigen vorwiegend funktionelle Ursachen im Zusammenhang mit der Leberzirrhose für die Nierenfunktionsstörungen an.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob die im Tierexperiment von H.U. SCHREIBER (1972) und HAAS (1972) gefundenen Nierenfunktionsstörungen beim extrahepatischen Verschlußikterus des Hundes

1. in Korrelation zu den histologischen Veränderungen der Niere stehen und
2. eine Beziehung zu den histologischen Veränderungen der Leber nachweisbar ist.

2. VERSUCHSANORDNUNG UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.1 Versuchsanordnung :

2.1.1 Tiermaterial :

Sämtliche Untersuchungen wurden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Fütterung erfolgte mit Latz-Hundefutter (Fa. Albert Latz KG, Euskirchen), Dörrfleisch und Wasser ad libitum.

Gruppe I : Bei 19 Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von 24,6 ± 3,9 kg wurde der Ductus choledochus durchtrennt und doppelt ligiert. Es folgte ein 48-tägiger Beobachtungszeitraum.

Gruppe II : 28 Tage nach der Choledochusligatur wurde bei 8 Hunden, deren mittleres Körpergewicht 28,1 ± 4,5 kg betrug, eine Choledochoduodenostomie ausgeführt und die Tiere über weitere 70 Tage beobachtet.

Gruppe III : Nach 48-tägigem Verschlußikterus wurde bei 9 Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von 29,3 ± 4,8 kg die Choledochoduodenostomie ausgeführt. Es folgte ein Beobachtungszeitraum von 48 Tagen.

Gruppe IV : An 9 Hunden mit einem mittleren Körpergewicht von 19,8 ± 3,4 kg wurden exogene Bilirubin-Clearance-Untersuchungen ausgeführt.

Gruppe V : 10 Hunde, deren mittleres Körpergewicht 21,9 ± 4,4 kg betrug, wurden nach 15-tägigem Verschlußikterus einem haemorrhagischen Schock ausgesetzt. Das mittlere Körpergewicht der Kontrollgruppe aus 7 Hunden betrug 23,7 ± 3,0 kg.

2.1.2 Anaesthesie :

Für die Operationen und Clearance-Untersuchungen erfolgte die Narkose mit Pentobarbital-Natrium (Nembutal(R)). Die Dosis von 25 - 30 mg/kg Körpergewicht mußte bei bestehendem Verschlußikterus erheblich reduziert werden, so daß ein Drittel der Normaldosis für eine ausreichende Narkosetiefe und -dauer genügten.

2.1.3 Operation und postoperative Therapie :

Zur Choledochusdurchtrennung und -ligatur erfolgte die Eröffnung des Abdomens in der Regel durch rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt. Zunächst wurden aus Leber und rechter Niere Gewebsproben durch Keilexcision oder Punktion entnommen und die Entnahmestelle durch atraumatische Naht versorgt. Durch Aufnähen eines Muskelstückes erfolgte die Blutstillung der Niere. Der Ductus choledochus wurde dann 1 cm vor der Einmündung in das Duodenum durchtrennt, beide Stümpfe sowie der Ductus cysticus wurden ligiert, der zentrale Stumpf des Ductus choledochus doppelt.

Für die Choledochoduodenostomie in Gruppe II und Gruppe III wurde 28 bzw. 48 Tage später von einem Medianschnitt aus relaparotomiert. Nach den Gewebsentnahmen wurde die supraduodenale Choledochoduodenostomie mit zweischichtiger Naht ausgeführt.

Unmittelbar nach den Entnahmen von Gewebeproben erhielten die Tiere intra- und postoperativ 1000 ml 5 %ige Glukose.

Am Operationstag und in den ersten vier folgenden Tagen erhielten die Hunde als Pneumonieprophylaxe täglich 1 Mill. E Penicillin injiziert.

24 Stunden nach Choledochusligatur wurde den Hunden Wasser oder Milch sowie Futter ad libitum gereicht. Nach der Choledochoduodenostomie wurde feste Nahrung erst am 5. postoperativen Tag angeboten.

2.2 Untersuchungsmethoden :

2.2.1 Morphologische Befunde:

Makroskopische Untersuchung:

Nach dem Spontantod bzw. nach der am Ende des Beobachtungszeitraumes erfolgten Tötung wurden Thorax- und Abdominalorgane inspiziert. Dabei wurde besonders auf das makroskopische Bild von Leber, Milz und Nieren sowie auf die Weite des Ductus choledochus geachtet. Die Aszitesmenge wurde gemessen. Der Magen-Darm-Trakt wurde in Längsrichtung eröffnet und nach möglichen Blutungsquellen gefahndet. Die Lungen wurden auf eine Pneumonie hin untersucht.

Mikroskopische Untersuchung :

Regelmäßig wurden Anteile beider Leberlappen und beider Nieren in 4 %igem Formalin fixiert. Die Färbung der 5 µ dicken Schnitte erfolgte mit Haematoxilin-Eosin und mit der Trichrom-Masson-Färbung in der Modifikation nach Goldner.

2.2.2 Bakteriologische Untersuchungen :[+)]

Unter sterilen Bedingungen wurden intraoperative Proben der Choledochusgalle bzw. der Galle aus den intrahepatischen Gallengängen bzw. dem Ductus hepaticus communis entnommen und mikroskopisch und kulturell auf Keimarten untersucht.

[+)] Herrn Prof. Dr. Siegert darf ich für die freundliche Unterstützung und Durchführung der Untersuchungen im Hygiene-Institut der Universität Marburg/Lahn danken.

2.2.3 Weitere Untersuchungen :

Bezüglich der Clearance-Untersuchungen sowie der blutchemischen und physikalischen Blutuntersuchungen darf mich auf die Arbeiten von H.U.SCHREIBER (1972), J.HAAS (1972) und IDE (1972) sowie MAROSKE (1972) verweisen.

2.2.4 Druckmessungen im Ductus choledochus und in der Vena cava caudalis :

Für diese Messungen wurden der Ductus choledochus bzw. die Vena cava caudalis mittels einer Punktionskanüle (Nr. 2) punktiert. Die Kanüle wurde mit einem Wassermanometer verbunden. Dazu wurde über ein Y-Stück ein etwa 1 m langer Polyvinylschlauch mit einem Durchmesser von 3 mm an die Kanüle angeschlossen. Das Schlauchsystem war zuvor mit heparinhaltiger, physiologischer Kochsalzlösung gefüllt worden. Der Polyvinylschlauch wurde zu einem Maßstab geführt und der Nullpunkt durch Einstellen auf Herzhöhe bzw. Höhe des Ductus choledochus festgelegt. Besonders wurde auf eine freie Lage der Kanüle während der Messung geachtet.

3. E R G E B N I S S E :

Nachfolgend werden nur die Ergebnisse der Hunde aufgezeigt, die die geplante Untersuchungsphase überlebten und deshalb einen Vergleich zwischen histologischem Befund und den Nierenfunktionsgrößen gestatten. Die Befunde von vorzeitig verstorbenen Hunden finden wegen der fehlenden Vergleichsmög-

lichkeiten zwischen morphologischem Bild von Leber und Niere und funktionellen Nierenstörungen keine Darstellung.

3.1 Postoperativer Verlauf :

In der Gruppe I überlebten 12 Hunde die Verschlußikterusphase bis zum 48. Tag und wurden dann getötet. Der mittlere Gewichtsverlust dieser Tiere betrug 20 % des Ausgangsgewichtes.

7 Hunde der Gruppe II überlebten bis zur Choledochoduodenostomie am 28. postoperativen Tag und überstanden die zweite Operation komplikationslos. Das mittlere Körpergewicht reduzierte sich bis zur Drainageoperation nach vierwöchigem Verschlußikterus um 17 %. In den ersten Tagen nach der Choledochoduodenostomie reduzierte das Körpergewicht der Hunde zunächst über 8 - 12 Tage noch weiter und erst dann zeigte sich eine langsame Zunahme. 17 Tage nach der Choledochoduodenostomie betrug das mittlere Körpergewicht dieser Gruppe 86 % des Ausgangswertes vor dem Verschlußikterus.

In Gruppe III überlebten 7 Hunde den siebenwöchigen Verschlußikterus und die am 48. Tag erfolgte Choledochoduodenostomie. Ihr mittleres Körpergewicht reduzierte bis zur Drainageoperation um 21,5 % des Ausgangswertes und hatte sich nach einem weiteren Beobachtungszeitraum von 48 Tagen nicht geändert. Die nach der zweiten Operation erfolgte weitere Gewichtsabnahme war somit wieder ausgeglichen.

Die exogene Bilirubin-Clearance wurde von allen Hunden überlebt. Nach der Bilirubin-Injektion zeigte sich in allen Fällen eine Makrohaematurie. Diese war jedoch schon am Ende der Clearance-Untersuchungen

in den meisten Fällen nicht mehr sichtbar.

Alle Kontrolltiere der Gruppe V überlebten den haemorrhagischen Schock komplikationslos. Die 7 Tiere mit Verschlußikterus starben alle innerhalb der ersten 6 Tage nach Beginn der Oligaemiezeit (Senkung des systolischen Blutdruckes auf 50 mmHg durch kontinuierlichen Blutentzug in einer Menge von 50 ml/min. Retransfusion nach 90 Minuten).

Während des Verschlußikterus zeigten alle Hunde eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Obstipation; der Stuhl war acholisch und von klebriger Konsistenz. 6 Hunde wiesen zeitweilig Teerstühle auf. Nach der Choledochoduodenostomie bei den Hunden der Gruppe II und III wurde über 5 bis 8 Tage eine ausgeprägte Diarrhoe beobachtet. Später waren die Stühle wieder von normaler Farbe und Konsistenz.

3.2 Morphologie :

3.2.1 Makroskopische Untersuchung :

Aszites wurde bei 7 Hunden der Gruppe I (200 bis 6500 ml) und bei 9 Hunden der Gruppe III (1500 bis 12000 ml) zum Zeitpunkt der zweiten Operation gefunden. In Gruppe II zeigte kein Hund einen Aszites. Bei einem Ausgangsgewicht von 26,0 kg zeigte ein Hund der Gruppe III zum Zeitpunkt der Relaparotomie einen Aszites von 12000 ml bei einem Gewicht von 25,5 kg.

Der Verschluß des Ductus choledochus war in allen Fällen komplett, es bestand eine ausgeprägte Dilatation des Stumpfes. Die Dilatation erreichte nach 48 tägigem Verschluß im Mittel ein Ausmaß von $2,6 \pm 0,4$ cm ($n = 19$). Die Gallenblase war in allen

Fällen schlaff und mit eingedickter grüner Gallenflüssigkeit gefüllt, die Ligatur des Ductus cysticus war intakt.

Die Abbildung 1 zeigt den stark gestauten Choledochusstumpf sowie den bis zur Ligatur gestauten Ductus cysticus bei einem Hund nach 48 tägigem Verschlußikterus.

Abb. 1 : zeigt eine Aufsicht auf die Leber und die Gallenblase (links) sowie den gestauten Ductus choledochus (Mitte) am 48. Tag nach Durchtrennung und Ligatur des Ductus choledochus beim Hund.

Besonders eindrucksvoll kommen die Verhältnisse an den Gallenwegen beim Vergleich der Cholangiographie einer post mortem entnommenen Leber eines gesunden Hundes und eines Hundes nach 48 tägigem

Verschlußikterus zur Darstellung, wie dies aus Abbildung 2 a und 2 b ersichtlich ist.

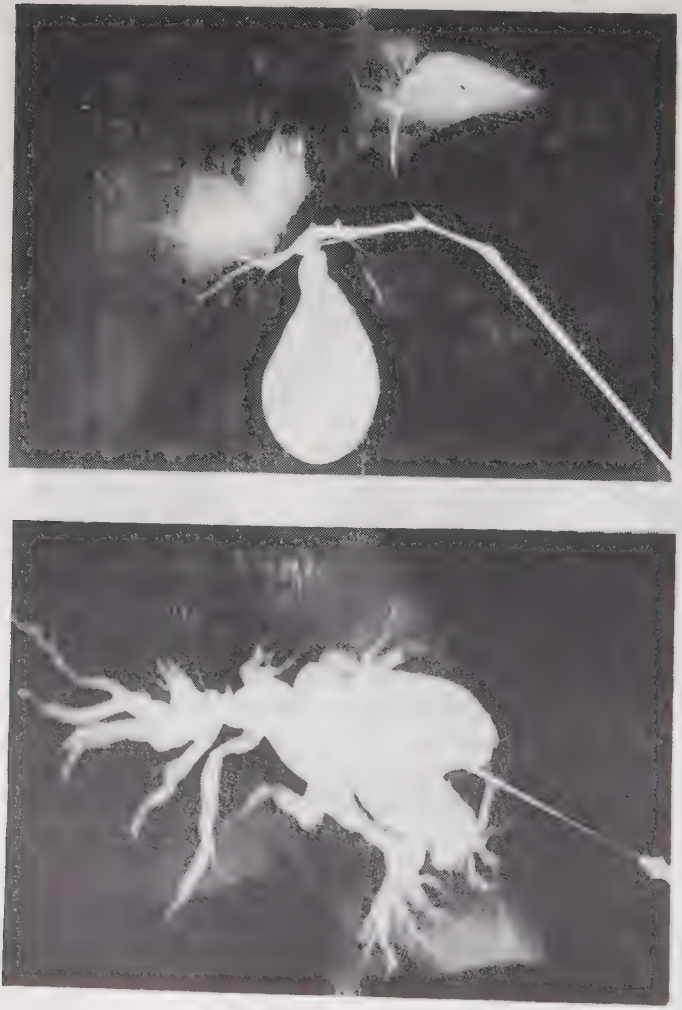

Abb. 2 a und b : zeigen ein post mortem angefertigtes Cholangiogramm eines gesunden Hundes (Abb.2a) und eines Hundes mit 48 tägigem Verschlußikterus durch Choledochusdurchtrennung und -ligatur (Abb. 2b). Die Punktionsnadel liegt jeweils im Ductus choledochus.

Aber auch nach der Choledochoduodenostomie blieb eine erhebliche Dilatation der Gallenwege über die Beobachtungszeiträume bestehen. Dies zeigt Abbildung 3.

Abb. 3 : Post mortem Cholangiogramm eines Hundes bei dem nach 28-tägigem Verschlußikterus eine Choledochoduodenostomie ausgeführt worden war und der danach noch 70 Tage beobachtet wurde. Man erkennt kleine Kontrastmittelaussparungen (rechts im Bild) in den intrahepatischen Gallengängen, welche durch Konkrementbildung bedingt sind.

Darüberhinaus war eine erhebliche Schlammbildung in Gallengängen auffallend, zum Teil ließen sich mehr oder weniger feste intrahepatische Gallengangskonkremente nachweisen.

Die Anastomose zwischen Ductus choledochus und Duodenum erwies sich bei allen Hunden intakt und gut durchgängig (Abbildung 4 a und 4 b), Stenosen durch Narbenbildung, Abszesse oder Verklebungen wurden nicht gefunden.

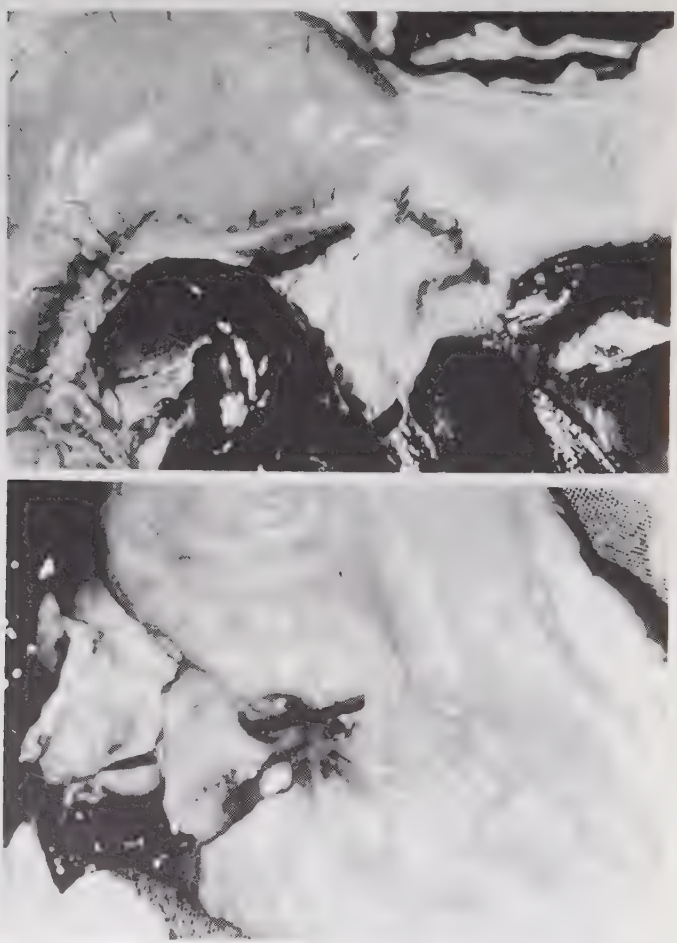

Abb. 4 a und b: Choledochoduodenostomie beim Hund 70 Tage nach der Operation.
4 a: Aufsicht in situ,
4 b: Ansicht bei eröffnetem Duodenum.

Die Leber selbst zeigte sich mehr oder weniger induriert und von gelb-grüner Farbe, die auch nach der Choledochoduodenostomie zum Teil noch deutlich war. Intrahepatische Abszesse ließen sich nicht nachweisen. Die Nieren selbst waren unauffällig.

In den meisten Fällen war eine vermehrte Blutfüllung in der Pfortader sowie in der Vena cava caudalis auffallend, ohne daß dabei makroskopisch eine Erklärung gefunden werden konnte.

Die Milz war in allen Fällen auffallend klein und konsistenzvermehrt.

Die übrigen Organe waren unauffällig. Makroskopisch fanden sich im besonderen keine Pankreasveränderungen. In keinem Fall konntenmakroskopisch Veränderungen am Magen und Darm nachgewiesen werden, womit die Ursache der zum Teil beobachteten gastrointestinalen Blutung ungeklärt blieb.

Die Lungen waren frei von pneumonischen Herden und zeigten auch sonst keine Besonderheiten. Das Herz war von normaler Größe.

3.2.2 Mikroskopische Untersuchungen :

Bei 8 Hunden der Gruppe I wurden nach Versuchsabschluß am 48. Tag des Verschlußikterus außer Leber und Niere noch Magen, Milz, Pankreas und Gallenblase histologisch untersucht. An Pankreas und Magen konnten in keinem Fall pathologische Veränderungen festgestellt werden. Die Milz von 6 Hunden zeigte eine deutliche Blutstauung. An der Gallenblase waren bei 5 Hunden Veränderungen in Form von lymphozytären Infiltrationen nachzuweisen.

Typische Veränderungen an Leber und Niere nach 48 tägigem Verschlußikterus beim Hund zeigen die Abbildungen 5 a und 5 b.

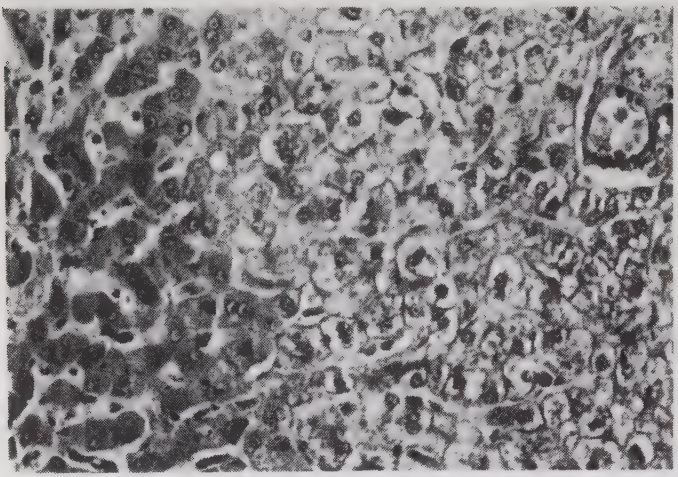

Abb. 5 a : Die periportalen Felder sind nicht verlängert oder verbreitert. Man sieht in ihnen einzelne Rundzellen. Die Leberzellen sind in der Läppchenperipherie deutlich hydropisch geschwollen, während sich im Läppchenzentrum eine erhebliche Cholestase findet. Es sind nekrobiotische und gallig imbibierte Leberzellen zu sehen. Die Sternzellen sind leicht proliferiert und speichern Gallepigment.

H.E., ca. 300-fach

Diagnose: ausgeprägte intrahepatische Cholestase, keine Cholangitis.

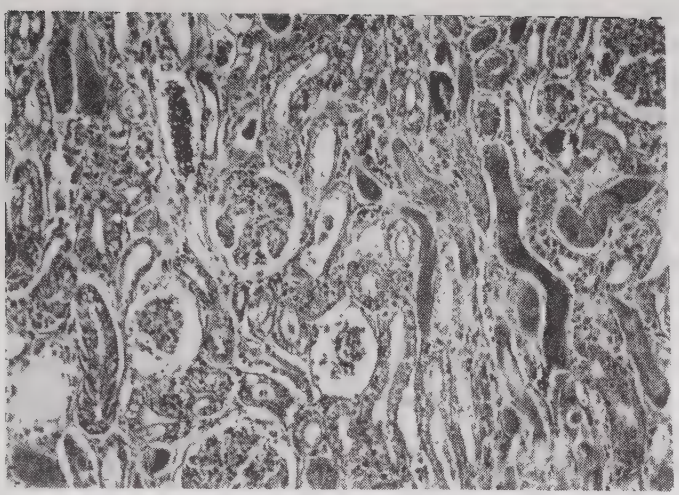

Abb. 5 b : Etwa die Hälfte der Hauptstücke zeigen einen nekrotischen Verfall. Vereinzelt sieht man eine beginnende Regeneration in Form tubulärer Riesenzellen. Die nekrotischen Bezirke weisen Verkalkungen auf. Die noch erhalten gebliebenen Hauptstückzellen sind stark hydropisch geschwollen. In den Henle'schen Schleifen und den geraden Abschnitten der Hauptstücke finden sich dicke Gallezylinder. Die ebenfalls vorhandene hydropische Schwellung der Mittelstücke ist nur gering ausgeprägt. Die Glomerula sind frei von stärkeren Veränderungen.

H.E., ca. 130-fach

Diagnose: Schwere tubuläre Schädigung mit ausgedehnten teilweise erhaltenen Nekrosen sowie erheblicher hydropischer Schwellung der erhaltenen Tubulusanteile.

Abb. 5 : Leber (Abb. 5 a) und Niere (Abb. 5 b) eines Hundes, der nach 48 tägigem Verschlußikterus getötet wurde.

Die Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der Diagnosen bei allen Hunden der Gruppe I. Diese Tabelle zeigt, daß in 8 von 12 Fällen das Bild der beginnenden biliären Leberzirrhose nach 48 tägigem Verschlußikterus gefunden wurde, nur 4 mal fand sich lediglich eine geringe Fibrose der Leber. An der Niere fand sich in 7 Fällen das Bild der Nephrose, 4 mal war nur eine hydropische Schwellung nachzuweisen und 1 mal fanden sich Niereninfarkte.

Das histologische Bild von Leber und Niere bei einem Hund, der 70 Tage nach Choledochoduodenostomie und vorangegangenem 28-tägigem Verschlußikterus (Gruppe II) getötet wurde, zeigen die Abbildungen 6 a und 6 b. Nur einer dieser Hunde aus Gruppe II zeigte einen unauffälligen Befund der Leber. In 3 Fällen fanden sich eine Cholangitis bzw. Cholangio-Hepatitis und die übrigen 3 Hunde zeigten einen fortschreitenden zirrhotischen Umbau der Leber. Dabei lag in 2 Fällen wieder eine Cholangitis und in einem Fall ein Stauungsikterus vor. Die Veränderungen der Nieren waren gering. Neben 2 Normalbefunden fand sich in 4 Fällen eine mehr oder weniger stark ausgebildete hydropische Schwellung. Nur die Niere eines Hundes zeigte erhebliche tubuläre Schäden mit Nekrosen (siehe Abbildung 6).

Die Veränderungen von Leber und Niere in Gruppe III unterschieden sich im wesentlichen durch die verstärkten zirrhotischen Umbauprozesse der Leber gegenüber denen bei der Gruppe II. Neben dem Bild des Stauungsikterus fanden sich die typischen Zeichen einer Cholangio-Hepatitis, zum Teil bestand das Bild der fortschreitenden Leberzirrhose.

Hund Nr.	Histologischer Befund Leber	Niere	S-Bilirubin mg% x	S-Kreatinin mg% K	x	V ml/min K	x	C_{Inulin} ml/min K	x	C_{PAH} ml/min K	x
1	beg.biliäre Zirrh.	Nephrose	10,1	0,96	1,26	14,5	6,1	148,2	55,6	212,4	85,1
2	beg.biliäre Zirrh.	Nephrose	5,2	0,87	1,14	18,4	14,8	137,8	83,9	185,6	157,0
3	geringe Fibrose	hydrop. Schwellung	10,1	1,19	1,36	19,9	16,1	93,1	61,6	174,5	84,5
4	geringe Fibrose	Niereninfarkte	4,5	1,16	1,42	16,0	6,1	45,5	28,0	71,8	39,4
5	beg.biliäre Zirrh.	Nephrose	14,0	1,01	1,22	18,0	8,2	121,7	53,5	153,9	56,6
6	beg.biliäre Zirrh.	Nephrose	10,4	0,93	1,40	18,1	17,8	116,1	93,1	141,9	113,0
7	Fibrose	Nephrose	10,8	0,98	1,28	14,5	13,0	76,4	89,6	124,7	91,7
8	biliäre Zirrhose	hydrop. Schwellung	7,8	0,92	1,32	24,1	7,23	58,5	32,9	160,0	60,3
9	beg.biliäre Zirrh.	Nephrose	8,6	1,08	1,15	8,0	11,6	64,5	63,5	95,6	85,7
10	fortschr. biliäre Zirrhose	hydrop. Schwellung	10,5	0,98	1,26	11,8	7,9	94,3	85,4	120,9	57,0
11 sh. Abb.9	Stauungsikterus	Tubulusnekrosen hydropische Schwellung	5,6	0,95	1,05	13,0	12,5	75,6	65,3	105,8	92,6
12	beg.biliäre Zirrh.	Nephrose	7,2	1,08	1,45	17,0	11,3	94,3	85,4	216,1	70,8

Tabelle 1 : Legende siehe nächste Seite.

Legende zu Tabelle 1 : Histologische Befunde an Leber und Nieren bei 12 Hunden, die 48 Tage nach bestehendem Verschlußikterus getötet wurden. Gleichzeitig sind die am 48. Tag gemessenen Werte (x) für Serum-Bilirubin und Serum-Kreatinin sowie die Clearance-Werte vor der Cholodochusligatur (K) und am 42. Tag (x) angegeben.

Hund	Histologischer Befund		S-Bili-	S-Kreatinin		V		C_{Inulin}		C_{PAH}	
Nr.	Leber	Niere	rubin mg%	mg %		ml/min		ml/min		ml/min	
			x	K	x	K	x	K	x	K	x
1	Stauungs-ikterus fortschr. Zirrhose	geringe hydropische Schwellung	0,16	1,12	1,09	11,2	11,6	92,3	78,4	122,5	198,8
2	o.B.	geringe hydr. Schwellung	0,23	0,94	1,12	21,1	20,0	72,6	97,5	170,7	232,6
3	Cholangitis	o.B.	0,16	1,03	0,94	14,4	17,6	71,3	98,9	127,2	279,2
4	Cholangio-hepatitis Zellödem	o.B.	0,20	0,75	1,15	9,8	13,4	46,4	81,4	111,7	269,6
5	Cholangio-hepatitis	hydropische Schwellung	0,14	0,88	0,86	5,0	12,3	49,6	72,0	92,1	154,3
6	Cholangio-hepatitis bili.Zirr.	degenerative Tubulusschäd. s.Abb. 6 b	0,32	1,33	1,29	6.5	10,7	60,2	57,8	191,0	134,8
7	Cholang.m. bili.Zirr.	ger. hydrop. Schwellung	0,32	1,06	1,20	14,8	13,8	42,6	89,1	98,1	155,5

Tab. 2: Histologische Befunde von Leber und Niere bei 7 Hunden, die 70 Tage nach Choledochoduodenostomie und vorangegangenem 28-tägigem Verschlußikterus getötet wurden. Gleichzeitig sind die am Tötungstag gemessenen Werte (x) für Serum-Bilirubin und Serum-Kreatinin sowie die Clearance-Werte vor der Choledochusligatur (K) und bei der letzten Clearance angegeben.

Hund Nr.	Histologischer Befund Leber	Niere	S-Bilirubin mg% x	S-Kreatinin mg% K	S-Kreatinin mg% x	V ml/min K	V ml/min x	C_{Inulin} ml/min K	C_{Inulin} ml/min x	C_{PAH} ml/min K	C_{PAH} ml/min x
1	biliäre Zirrh. Cholangitis Stauungsikt.	Nephrose	0,4	0,95	1,18	24,2	10,2	94,3	61,4	260,2	68,9
2	wie Hund 1	hydrop.Schwel. Tub.Zellnekr.	0,6	0,89	1,10	20,8	10,5	105,2	63,6	200,0	88,5
3	biliäre Zirrh. Cholangitis	geringe hydropische Schwellung	0,4	1,03	1,14	18,6	14,1	80,5	63,2	180,5	136,5
4	Cholangio-hep.;beg. bili.Zirr.	o.B.	0,2	0,98	1,36	16,4	12,4	75,6	62,3	165,4	138,8
5	Cholangitis beg.bili. Zirrhose	geringe hydr. Schwellung	0,3	0,93	0,92	13,6	15,9	49,2	46,9	106,5	230,5
6	ger.bili. zirrhose Cholangitis	o.B.	0,2	1,05	1,16	18,3	14,3	53,5	62,0	150,0	346,2
7	Cholangitis beg. bili. Zirrhose	geringe Blutstauung, hydr. Schwellung	0,1	0,85	1,12	13,4	11,1	42,9	52,2	177,1	189,2

Tab. 3: Histologische Befunde von Leber und Nieren von 7 Hunden, die 48 Tage nach einer Choledochoduodenostomie nach 48-tägigem Verschlußikterus getötet wurden. Angegeben sind auch die am Tötungstag gemessenen Werte (x) für Serum-Bilirubin und -Kreatinin sowie die Clearance-Werte vor der Choledochusligatur (K) und bei der letzten Kontrolle (x).

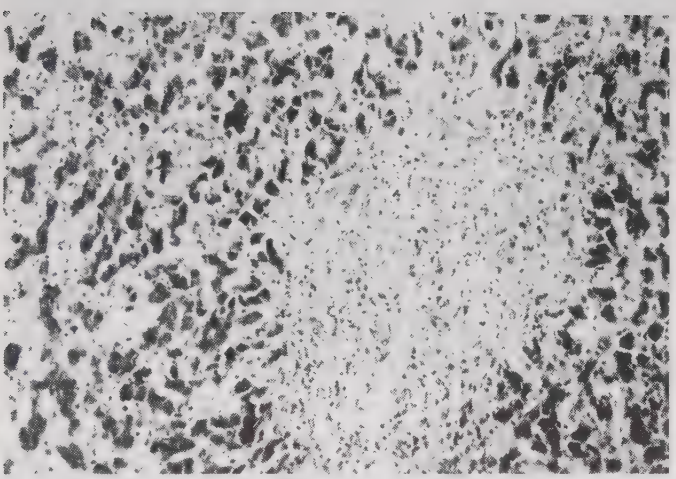

Abb. 6 a : Man sieht deutlich verbreiterte portale Felder, die zahlreiche Gallengangswucherungen und kollagene Fasern enthalten. In den Acini findet sich eine erhebliche Blutstauung, die Acinusperipherie ist unscharf. Die Sternzellen sind leicht aktiviert und Abbauvorgänge nachweisbar. Einzelne Gallengänge enthalten segmentkernige Leukozyten. Außerdem finden sich dichte Ansammlungen von Histiozyten, polymorphkernigen Zellen und Lymphozyten.

Trichrom-Goldner, 120-fach

Diagnose: Subakute bis subchronische Cholangitis mit biliärer Zirrhose.

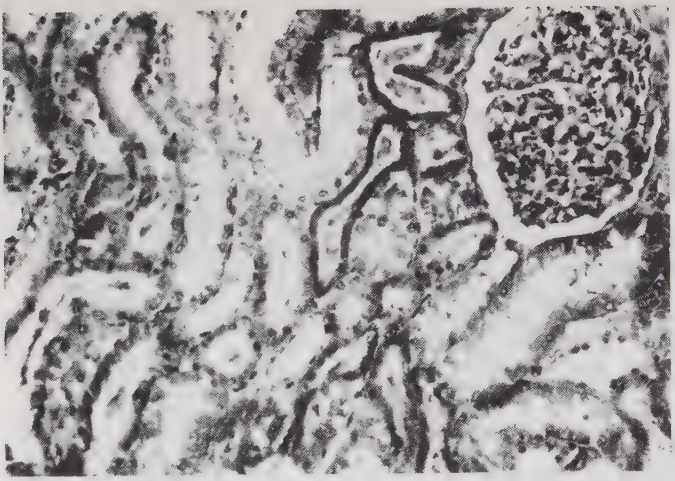

Abb. 6 b : Die Hauptstücke und Kapselräume sind deutlich erweitert. Vereinzelte Hauptstückepithelzellen sind nekrotisch, andere Hauptstückepithelien weisen zahlreiche Kuppenblasen auf. Gallepigmentablagerungen finden sich nicht.

H.E., ca. 200-fach.

Diagnose: Degenerative tubuläre Schädigung.

Abb. 6 : Leber (Abb. 6 a) und Niere (Abb. 6 b) eines Hundes, bei dem nach 28-tägigem Verschlußikterus eine Choledochoduodenostomie angelegt worden war und der weitere 70 Tage danach getötet wurde.

Nach der exogenen Bilirubin-Clearance zeigte die Leber eine hochgradige Blutstauung und Bilirubinphagozytose. Es fiel eine erhebliche Erweiterung der Zentralvenen bei Verschmälerung des angrenzenden Parenchyms, zum Teil eine maximale Erweiterung der dazwischen gelegenen Kapillaren auf. In den Disse'schen Räumen, aber auch in den Parenchymzellen,

fanden sich Ablagerungen eines bräunlichen Pigmentes. Die großen Gallengänge zeigten sich frei von Pigmentablagerungen. Leberzellnekrosen wurden nur selten beobachtet (Abbildung 7). Die Nieren zeigten diffuse Tubuluszellnekrosen, hochgradige Blutstauung und eine ausgeprägte Bilirubinphagozytose. Diese akuten Veränderungen, wie sie in Abbildung 7 b und Abbildung 8 deutlich zu sehen sind, ließen sich 4 Wochen später nicht mehr nachweisen.

Nach dem Schock fanden sich sowohl an den Nieren als auch an den Lebern der verstorbenen Hunde erhebliche Veränderungen. Die Leber zeigte ausgeprägte Einzelzellnekrosen, eine geringe Blutstauung und Gallestauung, zum Teil bestanden beginnende zirrhotische Umbauprozesse. In 3 Fällen lag das Bild der akuten Blutstauung der Leber vor. Auffallend, und nur bei diesen Tieren zu finden, waren entzündliche Veränderungen. Zum Teil ließen sich noch unscharf gegenüber dem Leberparenchym angrenzende Abszesse im Lebergewebe nachweisen (Abb. 8 a und 8 b, Abbildung 9 a). Die Nieren zeigten sämtlich eine tubuläre Schädigung in Form der hydropischen Schwellung (Abbildung 8 c, Abbildung 9 b, Abbildung 10, Abbildung 11).

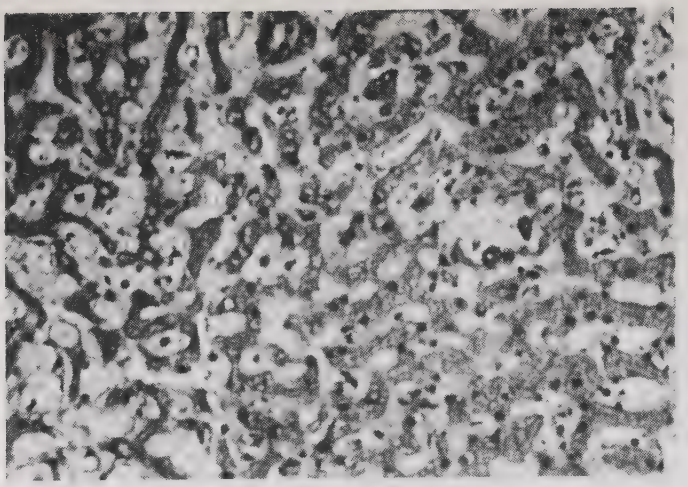

Abb. 7 a: Die Abbildung zeigt erheblich erweiterte Zentralvenen. Das angrenzende Parenchym ist verschmälert. Leberzellnekrosen sieht man nicht. Die periportalen Felder sind scharf begrenzt. Die Sternzellen enthalten große Mengen Gallepigment.

H.E., ca. 200-fach.

Diagnose: Hochgradige Blutstauung, Bilirubinphagozytose der Sternzellen.

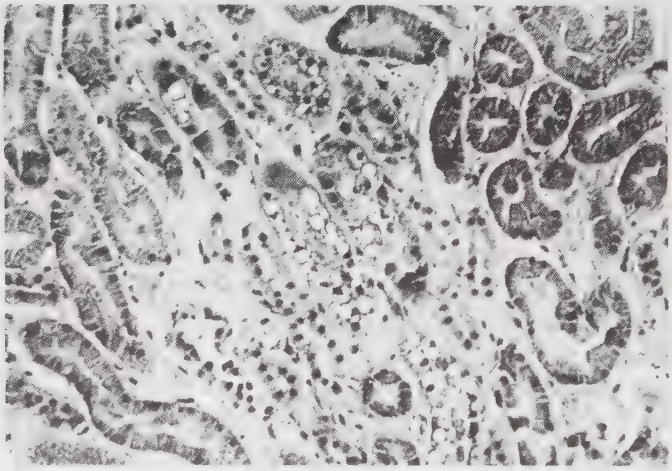

Abb. 7 b: Die Bowman'schen Kapseln sind fast vollständig durch die Glomerula ausgefüllt. Man sieht stark blutgefüllte Venen. Sammelrohre und Kernzeichnung stellen sich normal dar. Im Mark sieht man Eiweißzylinder. In den Lichtungen der Sammelrohre finden sich vereinzelt Bilirubinzylinder.
H.E., ca. 200-fach

Diagnose: Hochgradige venöse Stauung. Herdförmige, grobvacuoläre Umwandlung der Hauptstückepithelien mit gruppenförmigen Zellnekrosen.

Abb. 7 : Leber (Abb. 7a) und Niere (Abb. 7b) eines Hundes, der 4 Stunden nach exogener Bilirubin-Clearance getötet wurde.

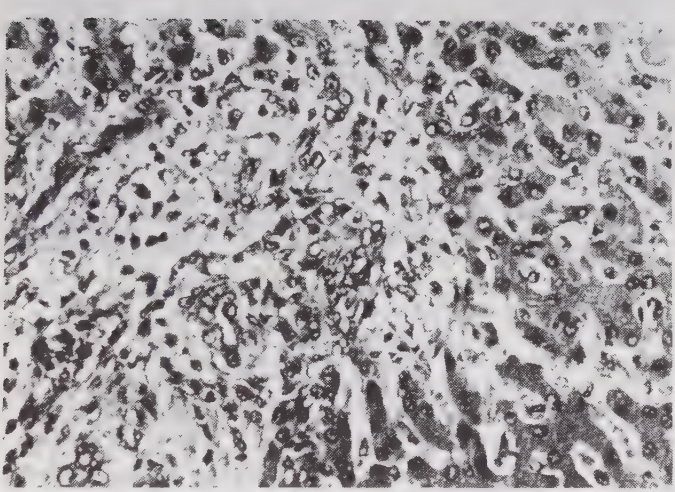

Abb. 8 a : Die periportalen Felder sind verbreitert und ödematös aufgelockert. Es finden sich in ihnen vermehrt kollagene Fasern, Histiozyten, Lymphozyten und segmentkernige Leukozyten. Man erkennt eine Gallengangsproliferation. Zentral enthalten die Läppchen ausgedehnte Narben, die weite Kapillaren enthalten. Das umgebende Leberparenchym zeigt eine grobtropfige Verfettung. Die Sternzellen sind aktiviert und proliferiert.

H.E., 300-fach

Diagnose: zentrolobuläre Fibrose mit Verfettung der intermediären Abschnitte.

Abb. 8 b : Die Glomerula sind unauffällig, während die Hauptstückepithelien starke hydropische Schwellungen zeigen. Die Lichtungen der Hauptstücke sind stellenweise fast verschlossen. in den Sammelröhren findet man einzelne Kalkzylinder. Die Mittelstücke sind unauffällig.

H.E., ca. 200-fach.

Diagnose: Hydropische Schwellung der Hauptstückepithelien.

Abb. 8 : Leber (Abb. 8a) und Niere (Abb. 8b) eines Hundes, der 3 Tage nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus verstarb.

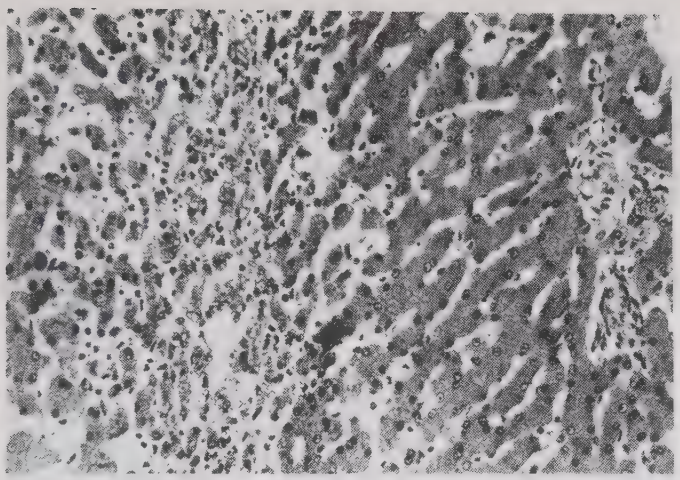

Abb. 9 a : Die periportalen Felder sind normal groß. Man erkennt in ihnen eine geringe Vermehrung der Retikulumzellen. Die Acinusperipherie ist scharf. Im Zentrum der Läppchen sieht man abgeräumte Nekrosen ganzer Zellgruppen. In ihrem Bereich finden sich Ansammlungen von Histiozyten, Plasmazellen und Lymphozyten. Die angrenzenden Leberzellen sind atrophisch und feintropfig verfettet. Die Sternzellen sind deutlich aktiviert und proliferiert. Außerdem sieht man im Läppchenzentrum eine geringe Cholestase.

H.E., ca. 200-fach

Diagnose: Geringe reaktive Hepatitis. Abgeräumte läppchenzentrale Gruppennekrosen mit leichter Verfettung und leichter Cholestase.

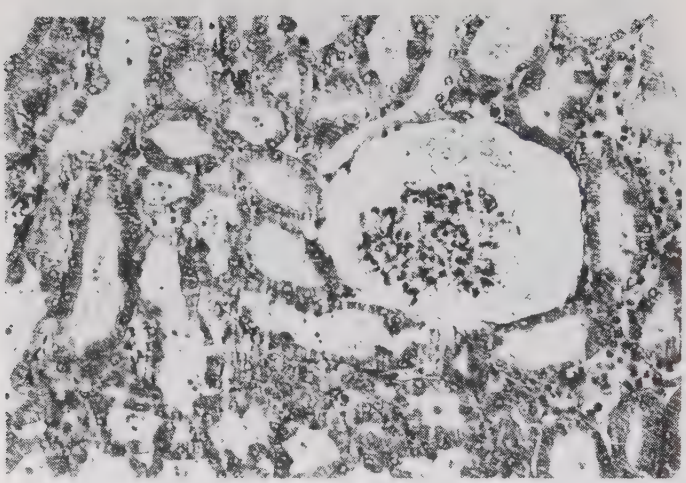

Abb. 9 b : Die Glomerula und Hauptstücke sind erweitert und enthalten lockere Eiweißmassen. Die Hauptstückepithelien sind abgeflacht und gering hydropisch geschwollen.

H.E., Ca. 200-fach.

Diagnose: Tubuläre Schädigung.

Abb. 9 : Leber (Abb. 9 a) und Niere (Abb. 9 b) eines Hundes, der 3 Tage nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus verstarb.

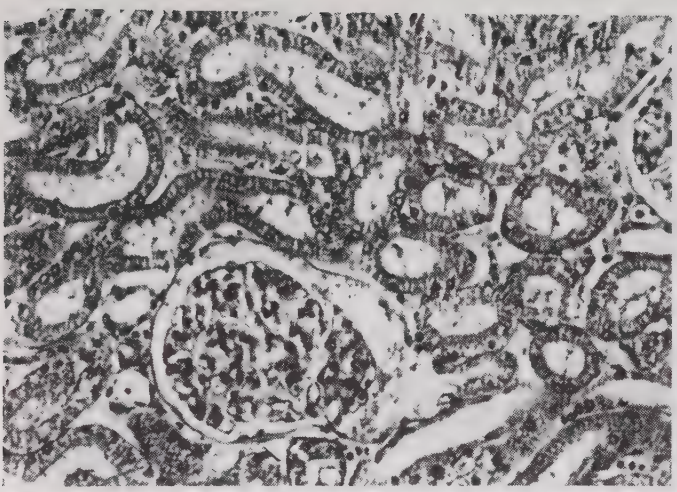

Abb. 10 : Es zeigt sich ein normaler Organaufbau. Die Bowmann'schen Kapseln enthalten etwas eiweißreiche Flüssigkeit und sind stellenweise verdickt. Die Tubuli sind erweitert und das Epithel abgeflacht. Man sieht eine geringe hydropische Schwellung. Die Kernfärbung ist erhalten, die Gefäße sind unauffällig. Sammelröhren und Mark sind normal.

H.E., ca. 200-fach

Diagnose: Hydropische Schwellung der Tubuli.

Abb. 10: Niere eines Hundes, der 30 Stunden nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus verstarb.

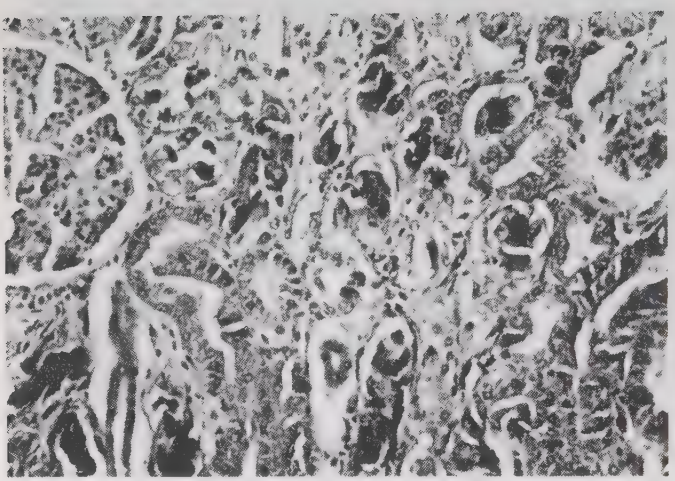

Abb. 11 : Die Basalmembran der Glomerula ist verdickt und die Hauptstückepithelien sind leicht hydropisch geschwollen. Vereinzelt sieht man Gallenzylinder in den Hauptstücken. In der Umgebung der Zylinder ist es zuweilen zur Zerstörung der Epithelien gekommen. Im Intertitium sieht man chronische Entzündung mit vereinzelten Riesenzellen. Auch in den Henlen' schen Schleifen finden sich Gallenzylinder.

H.E., ca. 200-fach

Diagnose: Cholämische Nephrose mit herdförmiger entzündlicher Reaktion um Gallezylinder.

Abb. 11 : Niere eines Hundes, der 33 Stunden nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus verstarb.

3.3 Bakteriologische Untersuchungen :

Die bakteriologischen Untersuchungen der Galle aus den intrahepatischen Gallenwegen bzw. aus dem Ductus hepaticus communis zeigten bei allen Tieren mit Choledochoduodenostomie einen Keimbefall mit E. coli und Enterokokken. Die Tabelle 4 zeigt eine Aufstellung des Keimbefalls von 10 Tieren, ausnahmslos lag hier eine Mischinfektion vor.

Tabelle 4 :

Häufigkeit der diagnostizierten Keime in der Galle aus dem Ductus hepaticus 7 - 10 Wochen nach erfolgter Choledochoduodenostomie und vorherigem Verschlußikterus durch Choledochusligatur über 28 bzw. 48 Tage bei Hunden.

10 x E. coli
10 x Enterokokken
7 x Pseudomonas aeruginosa
3 x Staph. aureus
2 x Klebsiella aerogenes
1 x Candida albicans

in 10 Mischinfektionen

Dabei ist besonders zu betonen, daß Pseudomonas aeruginosa in 70 % der Fälle nachgewiesen wurde. Kontrolluntersuchungen von 15 Hunden vor der Drainageoperation zeigten Keimfreiheit.

3.4 Druckmessungen in der Vena cava inferior und im Ductus choledochus:

3.4.1 Druckmessungen in der Vena cava inferior:

Die Druckmessungen bei gesunden Tieren in der Vena cava inferior zeigten Werte zwischen 3 und

7 cm Wassersäule (physiologische Kochsalzlösung). Die Messungen bei 10 Hunden nach 48-tägigem Verschlußikterus zeigten deutlich erhöhte Werte, wie aus der Abbildung 12 ersichtlich ist. Die gemessenen Werte lagen zwischen 4 und 10,5 cm Wassersäule, 28 Tage nach der dann durchgeführten Choledochoduodenostomie lagen sie sogar zwischen 6 und 14,5 cm Wassersäule.

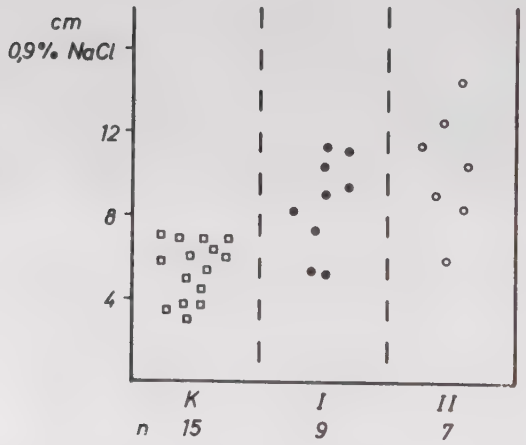

Abb. 12 : Druckmessungen in der Vena cava inferior bei Hunden. K = Kontrollgruppe, I = nach 48-tägigem Verschlußikterus, II = 28 Tage nach der Choledochoduodenostomie und vorausgegangenem 48-tägigem Verschlußikterus.

3.4.2 Druckmessungen im Ductus choledochus :

Nach 28-tägigem und 48-tägigem Verschlußikterus betrugen die Drucke im Ductus choledochus 15 - 25 cm Wassersäule, wie dies die Abbildung 13 zeigt.
Die nur wenigen Meßwerte nach 28-tägigem Verschlußikterus unterscheiden sich in ihrer Größenordnung nicht von denen nach 48-tägigem Verschlußikterus.

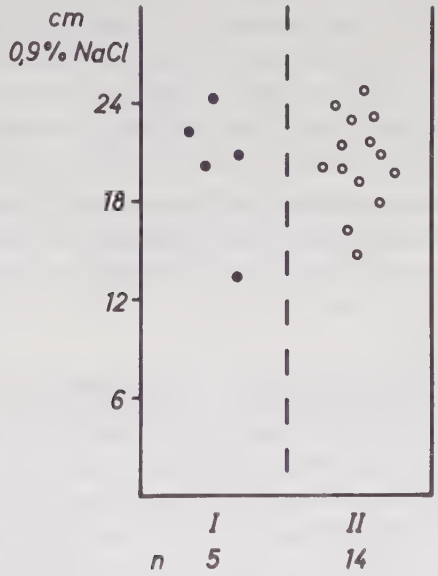

Abb. 13 : Druckmessungen im Ductus choledochus bei Hunden.
I = nach 28-tägigem Choledochusverschluß,
II = nach 48-tägigem Choledochusverschluß.

4. DISKUSSION

4.1 Vorbemerkungen :

In der Klinik wird der komplette Choledochusverschluß nach kurzer Dauer meist von einer partiellen Passage gefolgt, es resultiert also ein intermittierender Verschluß. Oder aber der Verschluß entsteht langsam, z.B. durch Tumorwachstum. Somit unterscheidet sich die Pathophysiologie des hier gewählten Modells stark von den in der Klinik anzutreffenden pathophysiologischen Momenten. Zu dem plötzlichen Beginn des kompletten Verschlußikterus in unseren Tierexperimenten kommen noch die Belastung durch Narkose und Operation zur Choledochusdurchtrennung und -unterbindung.

Schlußfolgerungen für die in der Klinik anzutreffenden Verhältnisse sind aufgrund der hier am Hund erhobenen Befunde deshalb nur unter großer Zurückhaltung gestattet.

4.2 Die Choledochusligatur als Eingriff :

Die Ligatur des Ductus choledochus wurde nicht von allen Tieren komplikationslos überstanden. Unter starken Enzymanstiegen verstarben ~~verstarben~~ einige Hunde in den ersten postoperativen Tagen während des Verschlußikterus, andere erst nach längerer Dauer des Choledochusverschlusses und manche Hunde zeigten nur geringe Änderungen des Allgemeinbefundes. In unseren Untersuchungen konnte anhand der blutchemischen, makroskopischen und histologischen Befunde keine Erklärung für die unterschiedliche Letalität der einzelnen Kollektive gefunden werden. WALTHER u. Mitarb. fanden in ihren Untersuchungen an Ratten mit Choledochusligatur 1969 eine mit der Dauer des Verschluß-

ikterus zunehmende Letalität. In der ersten Woche nach Choledochusdurchtrennung verstarben nur 5 - 7 % der Tiere, von der 6. postoperativen Woche an stieg die Letalität deutlich an und betrug in der 10. Woche 20 %, in der 11. Woche 38 % und in der 12. Woche sogar 80 %. Wir konnten keine Abhängigkeit der Letalität von der Dauer des Verschlußikterus bei 7 wöchiger Beobachtung feststellen. STEINER und MARTINEZ (1961) beobachteten bei Ratten keinen Todesfall nach Choledochusligatur in einem 6 wöchigen Beobachtungszeitraum. CARRUTHERS und STEINER (1962) verloren von 10 Kaninchen innerhalb eines 8 tägigen Zeitraumes nach Choledochusligatur 2 Tiere. Bei GLIEDMAN u. Mitarb. (1970) verstarb aus einem Kollektiv von 59 Hunden nach der Choledochusligatur das erste Tier in der 3. Woche, das letzte in der 15. Woche. Auch diese Autoren konnten keine Erklärung für die unterschiedlichen Letalitätsziffern angeben.

4.3 Aszites :

Die Entwicklung des Aszites in den einzelnen Kollektiven war sehr unterschiedlich. Einige Hunde der Gruppe I und III entwickelten während des Verschlußikterus sehr bald einen Aszites geringen Grades, einige aber auch in sehr ausgeprägter Form. Auch GLIEDMAN u. Mitarb. (1964) fanden ein sehr unterschiedliches Verhalten der Hunde im Hinblick auf einen Aszites. Bis zur 4. Woche entwickelten nur 2 Hunde einen Aszites. In einer späteren Serie von 47 Hunden beobachteten diese Autoren eine enorme Zunahme des Aszites von der 8. Woche des Verschlusses an. Zwischen der Verringerung des Serum-Albumins und der Menge des Aszites bestand bei ihnen eine

enge Beziehung, wie auch wir sie in unseren Experimenten feststellen konnten.

Nach RASCHKE (1971) ist ein persistierender Aszites bei experimentell erzeugtem Pfortaderhochdruck und bei der Leberzirrhose nur dort zu erwarten, wo eine gefiederte Mündung des Ductus thoracicus als anatomische Variante vorliegt. GLIEDMAN u. Mitarb. (1964) betonen ~~betonen~~ den Zusammenhang zwischen Aszitesentstehung und dem Grad der Leberschädigung mit den daraus resultierenden Gefäßveränderungen. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei der Leberzirrhose des Menschen wird der Grad der Veränderungen am venösen und arteriellen System in Beziehung zum Aszites gestellt. Diese enge Korrelation wird mit anderen Parametern, wie einem niedrigen Serum-Albumingehalt, der Aktivität von SGOT und alkalischer Phosphatase sowie dem Serum-Bilirubinspiegel nicht beobachtet.

4.4 Druckmessungen :

4.4.1 Druckmessungen in der Vena cava inferior :

GLIEDMAN u. Mitarb. (1964, 1966, 1970) sowie MULLANE und GLIEDMAN (1966) fanden bei den meisten Hunden ab der 7. Woche nach Choledochusverschluß eine Erhöhung des Druckes in der Vena cava inferior und setzten diese in Beziehung zu der Funktionsstörung während des Verschlußikterus. Diese Drucksteigerungen in der Vena cava inferior nahmen bis zur 14. Woche noch deutlich zu. Die größten Druckanstiege wurden dort gefunden, wo sich bei bestehender Leberzirrhose ein Aszites entwickelte. Drucksteigerungen in der Vena cava cranialis wurden nicht beobachtet. Andererseits beobachteten sie bei 4 von 10 Hunden mit pathologischer Nierenfunktion während des Verschlußikterus

einen normalen Cava-Druck. Die von GLIEDMAN u. Mitarb. (1964) beobachteten anatomischen Veränderungen der Lebergefäße unterschieden sich nicht von denen bei der menschlichen Leberzirrhose. 1969 fanden MULLANE und GLIEDMAN bei Untersuchungen am Hund während der Antidiurese und Volumenexpansion eine eingeschränkte tubuläre und glomeruläre Funktion durch Druckerhöhung in der Nierenvene. Die Nierenvenenhypertonie verringert dabei die Ausscheidung von Soluten.

4.4.2 Druckmessungen im Ductus choledochus :

Wie unsere nur wenige Messungen des Druckes im Ductus choledochus nach 28-tägigem und 48-tägigem Verschlußikterus zeigen, bleibt der Druck unabhängig von der Dauer des Choledochusverschlusses über einen 7 wöchigen Zeitraum hin erhöht. Sehr schnell nach der Choledochusligatur kommt es zur Dilatation des Gallenganges, wie wir dies in situ und durch das Cholangiogramm zeigen konnten. STEINER und MARTINEZ (1961) beobachteten bei Ratten eine Erweiterung des Ductus hepaticus communis auf 1,5 cm Durchmesser während der ersten Woche des Verschlusses. Sie beobachteten allerdings später wieder eine Abnahme der Dilatation. Diese ist möglicherweise Folge einer partiellen Rekanalisierung der nur ligierten Gallengänge gewesen, wie wir es in Vorversuchen beobachten konnten. Diese Feststellung machten auch CAMERON und MUZAFFAR HASAN (1958) sowie VIDO u. Mitarb. (1965).

4.5 Histologische Befunde:

4.5.1 Histologische Leberveränderungen :

Durch experimentelle Untersuchungen mit Ligatur des Gallenganges konnten von CAMERON, GRIFFITHS u. MUZAFFAR HASAN (1957), CAMERON und MUZAFFAR HASAN

(1958), HEIMANN (1965) und anderen die Entwicklung der Leberzirrhose ausgelöst werden. ROUS und LARIMORE (1920) konnten den zirrhotischen Umbau der Leber bei Kaninchen durch Unterbindung nur einzelner Gallengänge auslösen und fanden, daß weniger als ein Viertel der Leber ohne pathologische Veränderungen bei mono- und intralobulärer Zirrhose ausreicht, um keine klinischen Symptome der Leberzirrhose auftreten zu lassen. Gleiche Beobachtungen konnten sie an Hunden machen. Ähnliche Ergebnisse berichten STEWART, CANTAROW u. MORGAN (1937) aufgrund ihrer Untersuchungen an Katzen. WALTHER u. Mitarb. (1969) fanden bei Ratten bereits eine Woche nach der Gallengangsligatur histologisch einen beginnenden zirrhotischen Umbau der Leber. In der Nachbarschaft starker Proliferationen kleinerer Gallengänge fanden sich isolierte Zellnekrosen, eine geringe zellige Infiltration, geringer Zellikterus und eine Cholestasis. 5 Wochen nach der Choledochusligatur war das Vollbild des zirrhotischen Umbaues nachweisbar. MOORE, HELLMAN u. JACOBIUS (1942) fanden bei Cross-circulation-Untersuchungen an Ratten eine Fibrose und Gallengangsproliferation nur gering ausgebildet bei Tieren mit der Gallengangsobstruktion ohne Ikterus und in voller Ausprägung bei Tieren mit mechanischem Verschlußikterus nach 15 Tagen. Nach einem 20-tägigen Beobachtungszeitraum waren die Veränderungen in beiden Gruppen gleich stark ausgebildet. HEIMANN (1965) führte Untersuchungen mit Gallengangsligatur an Ratten in Cross-circulation-Experimenten durch. Dabei fanden sich auch in dem gesunden Tier, welches mit dem Tier im Verschlußikterus verbunden war, zirrhotische Umbauprozesse der Leber. Als ursächlichen Faktor nimmt HEIMANN (1965) einen chemischen Bestandteil der Galle, wahrscheinlich aber nicht das Bilirubin und einen mechanischen Faktor an.

Bei erhöhtem Gallengangsdruck kommt es zur Cholostase und diese verursacht eine Anoxie, die ihrerseits wieder über die vermehrte Zellpermeabilität die Einwirkung des chemischen Faktors ermöglicht. HOU, REES und SHOTLANDER (1962) kommen durch ihre Untersuchungen an Ratten zu den gleichen Schlußfolgerungen. Die Leberzellnekrosen bei Gallengansverschluß fanden sie als Folge des Eintritts von Bilirubin in die Zellen nach gestörter Zellpermeabilität infolge von Anoxie auf. Besonders die Gallensalze hemmen die Gewebeatmung und reduzieren so die ATP-Synthese. Sie schließen die Schlußfolgerung ~~ab~~, daß eine zusätzliche Anoxie durch Kreislaufstörungen oder aus anderer Ursache den Leberzellschaden beim Verschlußikterus noch verstärke. CARRUTHERS und STEINER (1962) konnten durch ihre Untersuchungen eine Perforation von Gallengangskapillaren beim Choledochusverschluß als auslösende Ursache für das Eindringen von Galle in die Zellen ausschliessen. BOYD, EASTWOOD u. McLEAN (1966) wiesen mit ihren Untersuchungen nach, daß der Cholsäure für sich keine leberschädigende Wirkung beizumessen ist. Die Toxizität des Bilirubins selbst untersuchte ROZDILSKY 1961 an 51 Ratten, Kaninchen und Hunden. 39 Tiere starben innerhalb von 24 Stunden nach der Bilirubin-Injektion (10 mg Bilirubin pro 100 g Körpergewicht). Außer Blutungen, Exsudationen, akuter Gastroenteritis fand er Leber-und Nierenschäden. Auch wir fanden ausgeprägte Schäden der Leber und Niere. Bei den Clearance-Untersuchungen nach exogener Bilirubin-Gabe fiel eine Makrohaematurie auf. Die übrigen Symptome konnten wir nicht beobachten. SILBERBERG, JOHNSON u. RITTER (1970) fanden in ihren Untersuchungen über die Toxizität des Bilirubins eine enge Beziehung zum pH des Gewebes.

CAMERON und OAKLEY (1932), CAMERON, GRIFFITHS u. MUZAFFAR HASAN (1957) sowie CAMERON und MUZAFFAR HASAN (1958) beobachteten bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nach der Gallengangsligatur zunächst eine Gallengangshyperplasie und Gallestauung, später eine Gallengangswucherung von interlobulären Gallengängen ausgehend sowie eine Leberzellatrophie und -hyperplasie, ~~auslösend~~. Es resultierte eine Leberfibrose. Dabei wirkte sich ein Infekt besonders auf den zirrhotischen Umbau fördernd aus (CAMERON und MUZAFFAR HASAN; 1958). 1932 waren CAMERON und OAKLEY aufgrund ihrer eigenen Untersuchungen und der anderer Autoren der Meinung, ohne gleichzeitige Infektion komme es nicht zu Zellnekrosen. In einer Literaturzusammenstellung aus Untersuchungen an Hunden, Ratten, Meerschweinchen, Fröschen, Hühnern, Katzen und anderen Tieren demonstrierten sie bei fehlender Infektion nur zum Teil eine Gallengangsproliferation, jedoch fast regelmäßig eine Leberfibrose. VIDO u. Mitarb. (1965) konnten die Entwicklung einer Leberzirrhose nach Gallengangsligatur bei 9 Hunden aufzeigen, die alkalische Phosphatase und Glutamin-Brenztraubensäure-Transaminase zeigten den totalen Gallengangsverschluß am empfindlichsten an.

Auch in unseren Experimenten konnten wir nach 28-tägigem Verschlußikterus schon eine Fibrose, zum Teil einen beginnenden zirrhotischen Umbauprozeß feststellen. Das Bild war in Richtung zum zirrhotischen Umbau der Leber nach 48-tägigem Verschlußikterus wesentlich stärker ausgeprägt, besonders nach der dann angeschlossenen Choledochoduodenostomie. Dafür dürfte neben dem Zeitfaktor die sich eingestellte Cholangitis verantwortlich sein. Der Keimbefall der Gallengänge ließ sich nach der Drainageoperation in

allen untersuchten Fällen nachweisen. Der kurz nach der weitangelegten Choledochoduodenostomie freie Abfluß der Galle war später durch die Infektion zum Teil wieder eingeengt, was sich auch in einem erneuten Anstieg der Serum-Enzyme, besonders der alkalischen Phosphatase bemerkbar machte (~~SCHREIBER, 1972~~; HAAS, 1972).

Die Entwicklung einer biliären Zirrhose nach Gallengangsverschluß und besonders bei gleichzeitig vorliegender Cholangitis ist seit langem beim Menschen bekannt (SCHIFF, 1956; SCOBIE und SUMMERSKILL, 1965).

4.5.2 Histologische Befunde der Niere :

Glomeruläre und tubuläre Veränderungen bei Lebererkrankungen sind bekannt, jedoch als ursächliche Faktoren für beobachtete Nierenfunktionsstörungen bei Lebererkrankungen nicht von großer Bedeutung (NOLTENIUS, 1965; POPPER und SCHAFFNER, 1961; SAKAGUCHI, DACHS u. GRISHMAN, 1965).

WALTHER u. Mitarb. konnten 1969 erst nach 2 wöchigem Choledochusverschluß geringe Veränderungen an der Niere nachweisen. In den proximalen Tubuli fanden sich erste Bilirubinablagerungen. Nach der 4. Woche des Verschlusses fanden sich neben einer vermehrten Ablagerung von Bilirubin in den proximalen Tubuli sehr reichlich Nekrosen der Tubuluszellen. Die distalen Tubuli waren frei von Veränderungen. Kausal-pathogenetisch sah man eine schädigende Wirkung auf die Niere durch toxische Substanzen aus der Leber oder durch verminderten Abbau toxischer Substanzen in der Leber an. Dieser Meinung von WALTHER u. Mirarb. schlossen sich jedoch die meisten Autoren nicht an. BALDUS, FEICHTER

u. SUMMERSKILL (1964) waren der Auffassung, daß es keine spezifischen klinischen Veränderungen, die sich auf ein Nierenversagen beim Ikterus beziehen könnten, gibt. Sie betonen, daß das Nierenversagen bei therapie resistentem Aszites zu beobachten ist. Mit der Besseru der Leberfunktion sahen sie eine Besserung der Nierenfunktion. POPPER betont in seiner Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1958, daß für die zu beobachtenden Nierenfunktionsstörungen beim Ikterus keine histologischen Veränderungen der Niere erforderlich sind. Er diskutiert für die Pathogenese abnorme Stimuli unklarer Genese.

Die eigenen histologischen Befunde an der Niere zeigen unter dem Verschlußikterus fast alle das Bild einer Nephrose mit relativ geringen Veränderungen. Sehr viel stärkere Veränderungen lassen sich zunächst nach der Bilirubin-Injektion finden, aber auch nach dem im Verschlußikterus ausgelösten haemorrhagischen Schock. Derartig starke Veränderungen konnten jedoch in keinem Fall unter dem alleinigen Verschlußikterus oder nach der Drainageoperation nachgewiesen werden.

4.6 Zusammenhang zwischen Nierenfunktionseinschränkung und histologischen Befunden :

Die häufige Nierenfunktionseinschränkung bei der Leberzirrhose ist bekannt. Die kausal-pathogenetischen Beziehungen sind vielseitig und noch nicht völlig geklärt (PAPST, 1969; ALTMAN, 1968; MARTINI, 1962; SCHIMMELPFENNIG und THEUER, 1969; BENDA, RISSEL u. STEFENELLI 1954 a und b).

Bei der Gegenüberstellung der histologischen Befunde von Leber und Niere sowie den einzelnen Nierenfunktion

größen läßt sich nicht sofort eine Beziehung feststellen. Auffallend ist, daß selbst die stärkeren histologischen Veränderungen nach dem Schock keinen entsprechenden Kreatininanstieg bewirkten, auch bei den Hunden mit längerer Überlebenszeit nicht. Hier waren doch erhebliche glomeruläre und tubuläre Schäden nachweisbar. Leider konnten keine Clearance-Untersuchungen durchgeführt werden; die Hunde verstarben zu früh nach dem Schock. Betrachten wir aber die in den Tabellen 1 bis 3 dargestellten Nierenfunktionsgrößen im einzelnen und die an der Leber gefundenen Veränderungen, so läßt sich hier noch am ehesten eine Beziehung vermuten. Besonders deutlich wird der Zusammenhang, wenn wir außer den histologischen Befunden der Leber noch die anderen Parameter wie Serum-Enzyme und Elektrophorese hinzunehmen. Aber auch das Vorhandensein eines erhöhten Druckes in der Vena cava caudalis und in der Vena portae kann im Zusammenhang mit dem bestehenden zirrhotischen Umbauprozeß der Leber gesehen werden. Das bedeutet für unsere Beobachtungen, daß gerade die Hunde mit den stärksten Veränderungen an der Leber in Richtung zur Leberzirrhose auch die ausgeprägtesten Nierenfunktionseinschränkungen zeigen. Der Mechanismus der Nierenfunktionsstörungen bleibt dabei noch ungeklärt. Er kann funktioneller Natur sein, wie es KAPPEL u. Mitarb. 1969 aufgrund ihrer Transplantationsergebnisse mit Nieren von Patienten mit sogenanntem hepatorenalem Syndrom annehmen. Auch die Beobachtung von SCHROEDER, NUMAN u. CHAMBERLEIN (1970) bei einer Patientin mit Leberzirrhose und Besserung der Nierenfunktion nach Portocavaler Anastomose kann in dieser Richtung sprechen. So wie eine Annahme eines funktionellen Zusammenhangs noch offen bleibt, ist auch die Frage nach einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Reninplasmaspiegel und dem Aldosteronmechanismus nicht endgül-

tig abgeklärt.

Neuere Untersuchungen von BETTER und MASSRY (1972) zeigen eine Beinflussung des Natriumtransportes in der Niæe beim Verschlußikterus, die Kausal-Pathogenese bleibt dabei aber noch offen. Für einen haemodynamischen und neuralen Mechanismus sprechen sich KALOYANIDES und AZER (1972) sowie LEVY (1972) aufgrund ihrer Untersuchungen an sogenannten "Caval dogs" aus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Aufzeichnung der verschiedenen Synonyma für das gemeinsame Auftreten von Nierenfunktionsstörungen und Lebererkrankungen wurde versucht, eine Klärung der Pathogenese für Nierenfunktionsstörungen beim Verschlußikterus zu finden. Dann wurden histologische Untersuchungen von Niere und Leber bei Hunden nach Verschlußikterus und dessen Beseitigung durch Choledochoduodenostomie vorgenommen und in Beziehung zu den erhobenen Parametern der Nierenfunktion gesetzt. Darüberhinaus erfolgten bakteriologische Untersuchungen der Galle aus den intrahepatischen Gallenwegen und Druckmessungen im Ductus choledochus sowie in der Vena cava inferior.

Folgende Kollektive wurden untersucht:

1. 19 Hunde nach 48-tägigem Verschlußikterus
2. 8 Hunde nach 48-tägigem Verschlußikterus und nachfolgender Choledochoduodenostomie
3. 9 Hunde nach 48-tägigem Verschlußikterus und nachfolgender Drainageoperation
4. 9 Hunde nach exogener Bilirubin-Clearance
5. 10 Hunde nach haemorrhagischem Schock am 15. Tag des Verschlußikterus.

Bei Vergleich der histologischen Befunde an Leber und Niere mit den erhobenen Nierenfunktionsstörungen zeigte sich eine enge Beziehung zwischen dem zirrhotischen Umbauprozeß der Leber und den Nierenfunktionsstörungen. Mit fortschreitender Zirrhoseentwicklung der Leber, die besonders bei Vorliegen einer Cholangitis zu beobachten war, kam es gleichzeitig zu einem deutlichen Anstieg des Druckes in der Vena cava inferior. Die erhobenen Befunde lassen in Übereinstimmung mit den Feststellungen anderer

Autoren eine funktionelle Ursache in Abhängigkeit von den morphologischen Veränderungen der Leber für die Nierenfunktionsstörungen annehmen. Eine Beziehung zwischen den erhobenen morphologischen und funktionellen Nierenschäden scheint nicht als Ursache für Nierenfunktionsstörungen beim Verschlußikterus im Vordergrund zu stehen.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ALTMAN,K.A.: Hepatorenal Syndrome. A Review.
Amer.J. Gastroent. 49, 436-439 (1968)

BALDUS,W.P., R.N.FEICHTER, W.H.J.SUMMERSKILL, J.C.HUNT, K.G.WAKIM:
The Kidney in Cirrhosis.
II. Disorders of Renal Function
Annals of Internat. Med. 60, 366-377 (1964)

BEGTRUP,H. and J.B.NIELSEN: Lower Nephron Nephrosis ved Acut Cholecystitis (Syndroma hepato-renale)
Nordisk Medicin, 44, 1795-1796 (1950)

BENDA,L, E.RISSEL und N.STEFENELLI:
Zum Problem des Hepatorenalen Syndroms unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Virushepatitiden.
Dtsch. Med. Wschr. 79, 1035-1039 (1954)

BENDA,L., E.RISSEL und N.STEFENELLI:
Zum Problem des Hepatorenalen Syndroms unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Virushepatitiden.
Ergebnisse eigener Untersuchungen
Dtsch. Med. Wschr. 79, 1091-1093 (1954)

BETTER,O.S. and S.H.MASSRY: Effect of chronic bile duct obstruction on renal handling of salt and water
J. of Clin. Invest. 51, 402-412 (1972)

BOYD,G.S., M.A.EASTWOOD and N.MacLEAN:
Bile Acids in the Rat: Studies in Experimental Occlusion of the Bile Duct.
J. Lipid Research 7, 83-94 (1966)

CAMERON,G.R. and C.L.OAKLEY: Ligation of the common bile duct.
Journ. of Path. 35, 769-799 (1932)

CAMERON,G.R., D.B.GRIFFITHS and S.MUZAFFAR HASAN: Liver Necrosis Following Obstruction of the Common-Bile-Duct.
J. Path. Bact. 74, 327-333 (1957)

CAMERON,G.R. and S.MUZAFFAR HASAN: Disturbance of Structure and Function in the Liver as the Result of Biliary Obstruction
J. Path. Bact. 75, 333-349

CARRUTHERS,J.S. and J.W.STEINER: Fine structure of terminal branches of the biliary tree.
(III. Parenchymal cell cohension and "intracellular bile canaliculi")
Arch. Path. 74, 117-126 (1962)

GLIEDMAN,M.L., R.E.GIRARDET, A.SCHWARTZ, R.RYZOFF, B.LERNER and K.E.KARLSON: Hepatic Vascular Anatomy and Manometry in Experimental Biliary Obstruction and Ascites
Surg. Gynec. and Obst. 119, 749-757 (1964)

GLIEDMAN,M.L., R.I.RYZOFF, J.F.MULLANE, B.LERNER L.FOX and K.E.KARLSON: Effect of Experimental Biliary Obstruction on the Juxtaglomerular Apparatus, Peripheral Plasma Aldosteron and Ascites.
Amer. J. Surg. 111, 138-146 (1966)

GLIEDMAN,M.L., H.J.CARROLL, L.POPOWITZ and J.F.MULLANE:
An Experimental Hepatorenal Syndrome
Surg., Gynec. and Obst. 131, 34-40 (1970)

HAAS,J.: Inaugural Dissertation
Marburg, 1972

HEIMANN,R.: Factors producing liver cell necrosis
in experimental obstruction of the
common bile duct.
J. Path. Bact. 90, 479-485 (1965)

HELWIG,F.C. and C.B.SCHUTZ: Liver Kidnea Syndrome,
Clinical Pathological and Experimental
Studies.
Surg. Gynec. and Obst. 55, 570 (1932)

HOU,C.T., K.R.REES and V.L.SHOTLANDER:
A Mechanism of Liver Necrosis after
Biliary Obstruction in the Rat
J. Path. Bact. 83, 469-473 (1962)

IDE,K.H.: Inaugural Dissertation
Marburg 1972

LALOYANIDES,G.J. and M.AZER: Failure to demonstrate
a humoral mechanism in the antinatri-
uresis of acute caval constriction
J. of Clin. Invest. 51, 1297-1300 (1972)

KOPPEL,M.H., J.W.COBURN, M.M.MIMS, H.GOLDSTEIN,
J.D.BOYLE and M.E.RUBINI:
Transplantation of cadaveric kidnea from
patients with hepatorenal syndrome.
(Evidence for the functional nature of
renal failure in advanced liver disease)
New Engl. Med. 280, 1367-1371 (1969)

LASSEN,N.A. and A.Ch.THOMSEN: The Pathogenesis of
the Hepatorenal Syndrome
Acta med. Scand. 160;2,165-174 (1958)

LEVY,M.: Effects of acute volume expansion and altered hemodynamics on renal tubular function in chronic caval dogs.
J. of Clin. Invest. 51, 922-939 (1972)

MAROSKE,D.: Zur Pathophysiologie des extrahepatischen Gallengangsverschlusses: Untersuchungen zu Nierenfunktion, Blutgerinnung und Lipoidstoffwechsel
Habilitationsschrift
Marburg, 1972

MARTINI,G.A.: Gibt es ein hepatorenales Syndrom?
Dtsch. Med. Wschr. 87, 2408-2419 (1962)

MARTINI,G.A.: Das sogenannte hepatorenale Syndrom
Gastroenterologia (Basel)
104, 117-134 (1965)

MOORE,R.A., L.M.HELLMAN and H.JACOBIUS:
Effect of parabiosis on the hepatic changes following obstruction of the common bile duct in rats.
Arch. of Path. 34, 196-198 (1942)

MULLANE,J.F. and M.L.GLIEDMAN: Elevation of the pressure in the abdominal inferior vena cava as a cause of a hepatorenal syndrome in cirrhosis
Surgery 59, 1135-1146 (1966)

MULLANE,J.F. and M.L.GLIEDMAN: Acute renal vein hypertension: Oliguria, hormone infusion, and volume expansion
J. Surg. Res. 9, 247-253 (1969)

NOLTENIUS,H.: Die Pathologie des Harnsystems.
In: F. BÜCHNER, Spezielle Patologie.
München und Berlin: Urban und Schwarzenberg 1965

NONNENBRUCH,W.: Das hepatorenale Syndrom
Verh. dtsch. Ges. inn. Med.
51, 341-358 (1939)

PABST,K.: Nierenfunktionsstörungen bei Leberer-
krankungen
Mat. Med. Nordmark 21, 205-215 (1969)

POPPER,H. und F. SCHAFFNER: Die Leber
Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1961

RASCHKE,E.: Die Behandlung des Ascites und des
Pfortaderhochdruckes durch Drainage des
Ductus thoracicus/V. Jugularis interna
I. Mitteilung
Bruns' beitr. klin. Chir.
218, 403-414 (1971)

RASCHKE,E.: Die Behandlung des Ascites und des
Pfortaderhochdruckes durch Drainage des
Ductus thoracicus in die V. jugularis
interna
II. Mitteilung
Bruns' Beitr. klin. Chir.
218, 528-542 (1971)

RICHARDIERE,H.: Sur Un Cas D'Letère Grave A Forme
Rènale
Semaine Med. 10, 401 (1890)

ROUS,P. and L.D.LARIMORE: The Biliary Factor in LIVER
Lesions
The J. of Exp. Med. 32, 249-272 and
Plate 17 - 22 (1920)

ROZDILSKY,B.: Toxity of Bilirubin in Adult Animals
Arch of Path. 72, 22-31 (1961)

SAKAGUCHI,H., S.DACHS, E.GRISHMAN and J.CHURG:
Renal glomerulus in obstructive jaundice
Arch. Path. 79, 512 (1965)

SAKAGUCHI,H., S.DACHS? E.GRISHMAN, F.PARONETTO, M.I.SALOMON and J.CHURG:
Hepatic Glomerulosclerosis: An Electron Microscopic Study of Renal Biorpsies in Liver Disease
Lab. Invest. 14, 533 (1965)

SCHIFF,L.: Disease of the Liver
J.B. Lippincott Comp.
Philadelphia and Montreal (1956)

SCHIMMELPFENNIG,W. und D.THEUER:
Über die Beziehungen zwischen Leber- und Nierenkrankheiten
- das sogenannte hepato-renale Syndrom.
Das dtsch. Gesundheitswesen XXIII, 865-873 (1968)

SCHREIBER.H.U.: Inaugural-Dissertation
Marburg, 1972

SCHROEDER,E.T., P.J.NUMANN and B.E.CHAMBERLEIN:
Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portocaval shunt
Ann. int. Med. 72, 923-928 (1970)

SILBERBERG,D.H., L.JOHNSON and L.RITTER:
Factors influencing toxicity of bilirubin in cerebellum tissue culture
J. of Pediatrics 77, 386-396 (1970)

STEINER,P.E. and JENARO BATIZ MARTINEZ:
Effects on the rat liver of bile duct, portal vein and hepatic artery ligation
Amer. J. Path. 39, 257-289 (1961)

STEWART,H.L., A.CANTAROW and D.R.MORGAN:
Changes in the Liver of the Cat following Ligation of single hepatic Ducts.
Arch. Path. 23, 641-652 (1937)

SUMMERSKILL,W.H.J.: Hepatic failure in the Kidney
Gastroenterology 51, 94-107 (1966)

VIDO,I. und K.WINCKLER: Diagnose der Leberzirrhose anhand laparoskopischer und histologischer Befunde
Med. Klin. 67, 400 (1972)

WALTHER,D., K.H.GÖGGEL, K.HÜBNER and W.SCHOEPPE:
An Experimental Investogation of the Hepato-Renal Syndrome
Progress in Nephrology 1969, S. 103-107
(V. Symp. der Ges. f. Nephrologie)

WUHRMAN und WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen
Basel 1952

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Hupe für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und der Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. H. Hamelmann möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit in der Chirurgischen Univ.-Klinik Marburg und für die Übernahme des Correferates danken.

Herrn Dr.med. D. Maroske danke ich für seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und seine Mitarbeit bei der Diskussion der Ergebnisse.

L E B E N S L A U F

Am 21. 7. 1942 wurde ich als Tochter des Techn. Telegrapheninspektors Erich Obrowski und seiner Ehefrau Wanda in Altlandsberg bei Berlin geboren. Die Grundschule besuchte ich von 1948 bis 1956 in Neuenhagen bei Berlin, die Oberschule naturwissenschaftlichen Zweiges von 1956 bis 1961 in Berlin-Neukölln. Im September 1961 bestand ich das Abitur. Danach erfolgte von 1961 bis 1964 die Ausbildung zur medizinisch technischen Assistentin im Lette-Verein in Berlin, die ich im März 1964 mit der Ablegung des Staatsexamens beendete. Als med.-techn. Assistentin war ich von April 1964 bis März 1965 bei der Firma Heinrich Mack/Illertissen und von April 1965 bis September 1965 im Städtischen Krankenhaus Westend in Berlin tätig. Im Oktober 1965 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Vom 7. Semester an studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg und legte hier am 19. Juli 1971 die Ärztliche Prüfung ab. Seit dem 20. 9. 1971 bin ich an der Paracelsusklinik der Stadt Marl als Medizinalassistentin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die
Herren Professoren:

Berlin:
Jacobi, Manecke, Günther, Schwarz, v. Herrath, Wilking,
Jahr, Reinert, Gauer, Schütte, Ullrich, Pezold, Witzgall,
Hammerstein, Maßhoff, Schmidt, Höring, Dulce

Marburg:
Korb, Schmid, Koransky, Rodeck, Hupe, Oehmig, Siegert,
Mann, Schmitz-Moormann, Martini, Linneweh, Hamelmann,
Buchholz, Rodenhäuser, Sommer, Hardewig, Dölle, Hess,
Straub, Schrappe, Herrmann, Beckmann, Schleyer, Voss,
Hamm, Friederich, Streicher, Müller, Jacob, Berendes,
Heuser, Rohen, Hort, Strohmeyer, Exner, Solcher, Ganz